

体内鉄状態に応じた食餌性鉄の造血利用の定量的解析

著者	手塚 有佳里
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医第3513号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126418

氏名	てづか ゆかり 手塚 有佳里
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成31年3月6日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項
最終学歴	平成24年3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻卒業
学位論文題目	体内鉄状態に応じた食餌性鉄の造血利用の定量的解析
論文審査委員	主査 教授 山本 雅之 教授 清水 律子 教授 石井 直人

論文内容要旨

赤血球造血はヘモグロビン合成の過程で多くの鉄を必要とする。造血に使用される鉄の供給源は食餌性鉄と貯蔵鉄であるが、これら2つがどの程度造血に寄与しているかは十分に評価されていない。そこで本研究では、鉄の安定同位体である ^{57}Fe を用いて食餌性鉄を標識し、マウスにおける食餌性鉄由来のヘモグロビン合成量を定量する系を構築した。この方法を用い、造血刺激条件下や体内鉄介入条件下における食餌性鉄の造血利用を評価した。Hepcidin は体内鉄の恒常性維持に寄与しているホルモンであり、貯蔵鉄の蓄積に応じて肝臓から産生される。鉄負荷条件下では、hepcidin 産生が増加し、食餌性鉄の吸収活性は著しく低下した。この結果は十二指腸において鉄吸収を担うトランスポーターである divalent metal transporter 1 および ferroportin の発現が鉄負荷条件下で低下したことと一致した。肝臓では ferroportin は貯蔵鉄の動員を促進するが、造血刺激条件下における肝臓の ferroportin 発現は鉄負荷によって変化しなかった。この結果から、造血刺激条件下においては、体内鉄状態は貯蔵鉄動員に影響を及ぼさないことが推察された。以上のことから、食餌性鉄の吸収システムは網内系からの鉄動員システムよりも体内鉄状態に鋭敏だと考えられた。また、食餌性鉄の吸収は体内鉄状態に応じて調節されるが、網内系における貯蔵鉄の利用は体内鉄環境の影響を受けにくいことが示された。

審査結果の要旨

博士論文題目 体内鉄状態に応じた食餌性鉄の造血利用の定量的解析

受付番号 18B-1

氏名 手塚 有佳里

鉄はヘモグロビンによる酸素運搬に必須の金属元素であるが、高い細胞傷害性を有するため、体内鉄動態は厳密に管理されている。鉄動態制御機構の異常は生体に大きな影響をおよぼし、臓器障害や貧血などの疾患にもつながる。本論文では、体内鉄動態の実態を解明するために、鉄の安定同位体 (^{57}Fe) を利用した鉄動態検出系を構築し、動物個体が食餌により摂取した鉄がヘモグロビンに利用されるまでの動態と制御機構について解析した。とくに、鉄は個体内で貯蔵・再利用されることから、食餌性鉄と貯蔵鉄の利用動態の相違に着目し、研究を進めた。

まず、鉄過剰状態としたマウスにおける食餌性鉄の動態を解析したところ、食餌性鉄の吸収量は著しく抑えられることを見出した。一方、肝臓に貯蔵されている鉄の動員については、平常時と鉄過剰状態の間で変化は観察されなかった。フェロポーチンは鉄吸収および貯蔵鉄利用に必要な鉄輸送体であるが、鉄過剰状態のマウスでは、鉄吸収の場である小腸で発現が低下していたものの、肝臓における発現には変化がなかった。フェロポーチンの発現を抑制するヘプシジンの血中濃度は、鉄過剰状態のマウスで上昇していたことから、ヘプシジンの作用が小腸と肝臓で異なると結論づけた。

本論文の研究により、体内鉄過剰状態は鉄吸収を阻害するものの、貯蔵鉄の利用に対する影響は少ないことが明らかとなった。また、そのメカニズムとして、ヘプシジン作用の組織特異性を提唱した。これらの成果は、貧血に対する鉄剤の薬効に関して新たな知見を与え、多くの疾患の分子病態解明にもつながる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

学力確認結果の要旨

審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。